

Le Traitement des Affections Hépatiques

PAR L'INSULINE-GLUCOSE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 23 Juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur de l'Université de Nancy

Mention « Médecine »

PAR

M. EJNCHORN Chaim Szulim

Né à Varsovie (Pologne), le 6 Novembre 1910

Examineurs de la Thèse :

{	MM. RICHON, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Juges.</i>
	ROBERT, professeur.		
	ABEL, agrégé,		
	DROUET, agrégé,		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

×

NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, RUE DE MALZÉVILLE

1935

LE TRAITEMENT DES AFFECTIONS HÉPATIQUES
PAR L'INSULINE-GLUCOSE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le Traitement des Affections Hépatiques

PAR L'INSULINE-GLUCOSE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 23 Juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur de l'Université de Nancy

Mention « Médecine »

PAR

M. EJNCHORN Chaim Szulim

Né à Varsovie (Pologne), le 6 Novembre 1910

Examineurs de la Thèse :	{	MM. RICHON, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Juges.</i>
		ROBERT, professeur,		
		ABEL, agrégé,		
		DROUET, agrégé,		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE GRANDVILLE
10, RUE DE MALZÉVILLE

1935

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I *.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I * ; WEISS, O *, I * ;

BOUIN, O *, I * ; ANGEL, *, I * ; GARNIER, *, I * ;

MACÉ, *, I * ; P. PARISOT, O *, I * ; DUFOUR, *, I * ; THIRY, *, I *.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I *.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O *, I *.
Clin. des maladies syphil. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O *, I *.
Clin. de chir. infantile et d'orthopédie.	M. FRÉLICH, *, I *.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I *.
Clin. obstétricale et accouchements..	M. A. FRUHNHOLZ, O *, I *.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I *.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, *, I *.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I *.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I *.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I *.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I *.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I *.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I *.
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, C *, I *.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A *, I *.
Clinique des maladies des enfants....	M. L. CAUSSADE, *, I *.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I *.
Professeurs sans chaire	M. JOB, *, I *.
	M. WATRIN, *, I *.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses..	M. M. PERRIN, *, I *, professeur.
Pathologie générale	M. J. SIMONIN, A *, agrégé.
Clinique gynécologique	M. SIMONIN, A *, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I *, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses..	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, *, I *, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, prof. sans chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I *, agr. libre.
Accouchements (Cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ch. du c., ag. lib.
Obstétrique	M. JOB, *, I *, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A *, agrégé.
Anatomie et Médecine légale.....	M. DROUET, A *, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. ABEL, *, A *, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

Agrégés en exercice :

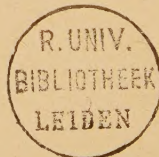
MM. MERKLEN, A *.	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A *.
FLORENTIN.	MELNOTTE, O *.	ABEL, *, A *.
BODART.	MUTEL, *, I *.	DROUET, A *.
CHALNOT.	VERMELIN, *, A *.	SIMONIN, A *.
WOLFF.		

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, *, I * ; S. REMY, I * ; BUSQUET, I * ; FAIRISSE, I * ;
BINET, *, I * ; BARTHÉLEMY, *, I * ; LAMY, *, I * ;
M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MON PÈRE

*Son existence laborieuse m'a permis
de devenir ce que je suis. Qu'il en
soit sincèrement remercié.*

A MA MÈRE

*Faible témoignage de mon profond
amour filial et de ma reconnaissance.*

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-FRÈRES

*Que mon cœur réunit dans une même
et inaltérable affection.*

MEIS ET AMICIS

À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur L. RICHON

Professeur de Clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le remercions pour le grand honneur qu'il nous a fait d'avoir accepté la présidence de cette thèse et nous le prions d'agréer l'hommage respectueux de notre profonde reconnaissance.

A MES JUGES

M. le Professeur ROBERT

Professeur de Chimie médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur agrégé ABEL

Chargé de Cours de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

M. le Professeur agrégé DROUET

Chargé de Clinique Médicale propédeutique

*Qui nous ont fait le grand honneur de juger cette thèse
Témoignage de notre reconnaissance.*

INTRODUCTION

L'association insuline-glucose occupe actuellement une place considérable dans l'arsenal thérapeutique. Les remarquables résultats, obtenus par cette médication dans les troubles du métabolisme des hydrocarbonés, et surtout comme traitement du diabète, ont stimulé les cliniciens à étudier son action dans des affections plus ou moins en rapport par leur pathogénie avec les troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

Les indications de l'insulinothérapie associée à l'introduction du sucre dans l'organisme étaient au début de la période insuliniennne très nombreuses et paraissaient s'accumuler, sans idée directrice, à tel point qu'Aubertin en 1926 disait : « J'ai une vague impression que nous sommes en ce moment à la phase des généralisations outrancières, qui ne manquent jamais de se produire à la suite des grandes découvertes scientifiques ». Petit à petit l'insulinothérapie, utilisée d'abord empiriquement, a pris la valeur d'un traitement pathogénique en se basant sur les résultats des recherches expérimentales dans certains syndromes pathologiques. Grâce à cette base scientifique on est arrivé à poser le problème du traitement des diverses affec-

tions absolument indépendantes de la déficience de la sécrétion interne du pancréas, mais dont la pathogénie était commune : insuffisance hépatique avec troubles de la fonction glycogénique. Les résultats des expériences physiologiques, des essais cliniques ont permis de conclure sur le rapport existant entre la richesse de la cellule hépatique en glycogène et sa vitalité. D'autre part on a remarqué que sous l'action de l'insuline-glucose la glycogénie hépatique se modifie favorablement. Il était donc logique de conclure à l'utilité de ce traitement dans les insuffisances de la cellule hépatique.

Avant d'étudier dans les détails les différents modes du traitement insulino-glucosique et ses résultats, nous essayerons de passer brièvement en revue les raisons physiologiques, expérimentales et cliniques, permettant d'appliquer ce traitement dans les affections hépatiques.

HISTORIQUE

Nous n'avons pas ici l'intention d'énumérer les innombrables travaux apparus dans les dix dernières années, sur l'application de l'insuline-glucose dans la thérapeutique générale. Nous nous bornerons seulement à indiquer les principaux, concernant le traitement des affections hépatiques proprement dites, et celles qui présentent une pathogénie les rattachant à l'insuffisance hépatique. Le dernier groupe constitue une assez large partie de la pathologie générale. Ainsi on a classé dans ce groupe : les accidents non diabétiques, les vomissements incoercibles de la grossesse, les accidents post-opératoires, enfin les vomissements périodiques de l'enfance. C'est dans ces syndromes, si divers dans leurs aspects cliniques, qu'on a essayé d'abord le traitement insulino-glucosique.

Avant l'apparition de l'insuline, les accoucheurs et les chirurgiens avaient remarqué qu'on peut éviter les accidents post-opératoires et les toxicoses gravidiques par l'injection sous-cutanée du sérum glucosé. Les auteurs pensaient à ce moment plutôt à réhydrater les malades qu'à agir sur la cellule hépatique. L'apparition de l'insuline et son expérimentation sur les animaux, ont conduit certains cliniciens à l'associer à l'administration du sucre. Ainsi Thalhimer en 1923 le premier traite l'acidose post-opératoire, avec l'insu-

line-glucose. Les résultats favorables de cet auteur incitent Fischer, Snell, Rastouil et autres, à essayer cette médication. En même temps les accoucheurs appliquent cette médication contre les accidents de la grossesse comme par exemple vomissements, éclampsie, etc. Les premiers essais étaient faits par des auteurs américains : Thalhimer et Pack, ensuite nous trouvons des publications d'auteurs français : Weill Hallé, Rathéry et Marie, M. Labbé et autres. En Allemagne ce sont Seidl, Richter et Frank et enfin de divers côtés apparaissent des publications avec des résultats plus ou moins optimistes. Contre les vomissements périodiques avec acidose de l'enfance, Torello Cendra (de Catalogne) le premier applique le traitement insulino-glucosique. Après lui Hess, Chabannier, Mayer, Bemberg et autres conseillent cette médication.

Dans la pathologie hépatique proprement dite, ce sont Umber et Richter qui les premiers essayent le couple insulino-glucosique. Bientôt après, Umber publie 38 observations d'atrophie aiguë du foie avec des résultats excellents, puisqu'il a réduit la mortalité à 4 cas. Ultérieurement cette méthode de traitement est appliquée par d'autres cliniciens, dans toutes les affections possibles du foie. Ainsi Senator, Huber et Strümpel, Von Jaksch-Wartenhorst (de Prague), Lafoucarde, Dreyfus, M. Labbé, Olmer, etc., etc. publient des nombreux travaux avec des conclusions plus ou moins favorables pour la médication insulino-glucosique. Enfin il faut mentionner les essais d'améliorer l'état général des malades présentant des tumeurs du foie, faits par Wartenhorst et Klein.

LA GLYCOGÉNIE

ET ACTION ANTITOXIQUE DU FOIE

Nous avons déjà mentionné dans l'introduction que les raisons qui ont conduit les cliniciens à traiter les affections hépatiques par l'insuline-glucose, étaient l'espoir d'influencer les troubles de la glycogénèse hépatique.

Cl. Bernard a déjà démontré que le foie joue un rôle dans l'arrêt des poisons. On sait que l'introduction de la strychnine par la voie digestive, est moins dangereuse que par la voie veineuse. Cela tient à son passage, dans le premier cas, par la veine-porte vers le foie où elle est transformée en un produit moins toxique. Depuis lors les nombreuses expérimentations ont démontré le rapport du glycogène hépatique avec cette fonction antitoxique. En résultat de ces travaux, Roger a énoncé la loi : « *Un foie qui ne contient pas encore ou ne contient plus de glycogène n'agit pas ou n'agit plus sur les substances toxiques qu'il doit retenir et transformer* ». En effet la réaction meilleure des jeunes sujets vis-à-vis des toxiques s'explique par la plus grande richesse de cellules hépatiques en glycogène que celles des sujets âgés.

Les expériences sur les animaux en état d'inanition

prolongée démontrent nettement que leur résistance contre les poisons est diminuée ; à l'autopsie on constate une disparition presque complète du glycogène. L'action d'arrêt des alcaloïdes faiblit donc à mesure que le glycogène s'épuise. Si à ces animaux, ainsi privés de glycogène, on administre du sucre, on voit l'action antitoxique du foie réapparaître. Il en est de même quand le glycogène hépatique est diminué par une intoxication ou par une infection. Les expériences de Mann et Magath sur les animaux chez lesquels ils extirpent la totalité du foie démontrent que les accidents survenant dans de telles conditions sont dus à une diminution du glycogène dans l'économie. En effet il faut, pour conserver les animaux, faire régulièrement des injections de glucose dans les veines.

Kulz et Frericks ont montré que la ligature du canal cholédoque entraîne une insuffisance hépatique s'accompagnant d'une diminution et même d'une disparition du glycogène. En clinique, les faits expérimentaux précédents trouvent leur confirmation : depuis longtemps les chirurgiens anglais ont reconnu que les accidents consécutifs à la chloroformisation sont évités si l'on administre au malade avant l'anesthésie un repas riche en hydrates de carbone. Chevrier la veille et le matin de l'opération donne 150 gr. de sucre ; il est ainsi arrivé à réduire considérablement le nombre des accidents postanesthésiques. Kimura et Versé ont constaté au cours de l'atrophie aiguë du foie une diminution considérable de la glycogénie hépatique. Les mêmes constatations ont été faites par Kunczynski et Jungmann dans la fièvre jaune.

En dehors de l'étude anatomo-pathologique du glycogène, on peut par un moyen indirect avoir une notion de l'état du glycogène hépatique. On sait que l'adrénaline injectée dans l'économie provoque une mobilisation du glycogène et sa transformation en glucose qui apparaît à l'état libre dans le sang ; chaque fois donc qu'on injecte de l'adrénaline on produit une hyperglycémie à condition que l'organisme possède des réserves de sucre. Brill et Fitz-Hugh ont ainsi montré que chez les hépatiques l'adrénaline n'augmente pas la glycémie. On peut donc interpréter ces résultats comme une preuve de l'aglycogénie. Kugelman considère même ce phénomène comme une preuve de l'atteinte du parenchyme hépatique. On a pu donc ainsi constater une diminution du glycogène hépatique dans les intoxications par l'arsenic, strychnine, alcool (Count et Singer), etc. Roger et Marmier constatent que dans toutes les maladies infectieuses en général il y a un appauvrissement de l'organisme en glycogène. Enfin Craifaleanu, Combiesco et Stamatesco de Bucarest en 1930 confirment les constatations précédentes par des examens histologiques : dans la dernière phase de l'infection, — la cellule hépatique est dépourvue du glycogène.

De toutes ces recherches expérimentales et observations cliniques, il résulte une notion très importante : Les réserves des hydrates de carbone sous forme de glycogène communiquent à l'organisme une résistance vis-à-vis des toxiques endogènes ou exogènes.

ACTION DU SUCRE

SUR LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE

Nous avons vu que l'état favorisant la toxi-infection de l'organisme est l'hypo ou l'aglycogénie hépatique. Nous allons étudier les moyens de reconstitution de la réserve glycogénique. Si on recommence à nourrir un chien inanitié pendant un temps suffisant, pour faire disparaître le glycogène hépatique, on constate que les aliments hydrocarbonés font augmenter le plus rapidement la réserve glycogénique. C'est encore Cl. Bernard qui a démontré l'action élective du glucose pour la restitution du glycogène. Roger, chez un chien inanitié, quelques heures après l'administration de glucose constate une forte proportion du glycogène hépatique. Bierry et puis Major sont arrivés par l'administration du glucose à refaire des doses allant jusqu'à 12 à 15 % de glycogène. Grûbe par des perfusions de glucose a démontré sa transformation directe en glycogène. Freund et Popper par des méthodes des circulations artificielles ont constaté que le glucose est le principal producteur du glycogène.

L'amélioration du fonctionnement hépatique à la suite des injections du glucose a été démontrée par Demole par l'épreuve de Rose Bengale. L'auteur après

l'injection de glucose injecte le Rose Bengale et constate une amélioration de la fixation du colorant. Ces résultats ont été confirmés par les expériences récentes de Demole et Sciclounoff. Ikushima Tanesaburo affirme que l'introduction du glucose dans l'organisme agit sur le glycogène hépatique et que le fonctionnement du foie se trouve nettement amélioré. Cet auteur remarque une diminution de la tolérance pour le glucose et un ralentissement de la formation du glycogène par le foie très déficient. Peter Mayer confirme les conclusions de l'auteur japonais, car il constate une hyperglycémie très forte après l'injection de lévulose aux animaux avec une glycogénie très basse. Il semble donc que c'est dans ce cas surtout que l'insuline pourra jouer son rôle de favoriser la fixation du glycogène par les cellules hépatiques.

A côté de l'action spécifique du sucre, comme restituant la glycogénie, on voit au cours du traitement glucosique des effets indépendants du fonctionnement de la cellule hépatique. Ainsi Collens-Goldzieher et Koster, par des biopsies, ont démontré la stimulation de l'activité des cellules de Kupfer par cette médication. Hadenfeld remarque une amélioration de l'état général avec un bien-être des malades, après l'administration de glucose. On peut envisager 3 modes d'action du sucre sur l'organisme :

1° Action nutritive : il semble que pour obtenir ce résultat la meilleure forme d'introduire le glucose dans l'organisme serait la solution isotonique ;

2° Action antitoxique : en augmentant le glycogène hépatique ;

3° Action d'excitation des diverses fonctions de l'organisme.

Ces deux dernières actions sont surtout nettes, quand on introduit le glucose sous forme de solutions hypertoniques. Il se produit dans ce cas d'importants échanges dans les tissus : pour rétablir l'équilibre moléculaire il y a une circulation de l'eau des tissus et des lacunes vers le plasma. En conséquence on constate une amélioration de la diurèse. Il s'ensuit donc une diminution de l'eau de réserve, qui permet aux tissus de mieux accomplir leurs fonctions vitales, surtout dans les cas des troubles du métabolisme de l'eau d'origine hépatique, rénale ou cardiaque.

Un deuxième phénomène se produit, quand on introduit dans la circulation une quantité considérable de sucre : il se produit une hyperglycémie, qui, rapidement, est suivie d'une hypoglycémie passagère, par hypersécrétion pancréatique qui favorise la fixation des molécules de glucose en surabondance dans la circulation.

Enfin Roch a démontré récemment l'action des solutions hypertoniques de glucose sur la pression sanguine. Les injections répétées des solutions hypertoniques de glucose provoquent un abaissement de la tension sanguine même dans les hypertensions, non influencées par d'autres moyens médicamenteux. Roch suppose, que la solution hypertonique, en excitant la sécrétion interne du pancréas, provoque, non seulement, la sécrétion d'insuline mais encore des hormones pancréatiques hypotensives telles que la vagotonine.

ACTION DE L'INSULINE SUR LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE

Avant même la découverte de l'insuline, les physiologistes ont démontré une corrélation existant entre deux organes : foie et pancréas. Ces constatations ressortent d'observations cliniques sur les malades atteints de diabète et d'expériences faites sur les animaux, rendus glycosuriques par l'extirpation du pancréas. On constate dans tous ces cas une diminution très considérable de la glycogénie hépatique. C'est Minkowski qui a vu le premier le glycogène disparaître rapidement après la pancréatectomie, tandis qu'il s'y maintient en quantité notable lorsque la pancréatectomie n'est que partielle. On constate donc ainsi un rapport entre la richesse de la cellule hépatique en glycogène avec le degré de réduction de la fonction pancréatique. Ces résultats ont été expliqués par les physiologistes par 2 hypothèses : 1° L'extirpation du pancréas enlève à l'organisme son produit de sécrétion interne, indispensable pour l'accumulation du glycogène dans le foie ; 2° Dans l'organisme, dépourvu du pancréas, il se produit une forte libération dans le sang de glucose par la glycogénolyse. L'insu-

line joue donc le rôle d'empêcher la glycogénolyse. En effet on a démontré que l'aglycogénie, quelle qu'en soit la cause, est immédiatement remplacée par une teneur en glycogène de 4 à 8 % par l'introduction dans l'organisme de l'insuline.

L'insuline augmente le glycogène hépatique, même quand elle n'est pas associée au glucose. Quand on injecte à un animal, avec une très faible glycogénie, une certaine quantité d'insuline, on produit toujours une augmentation du glycogène hépatique. Il semble que dans ces cas la production du glycogène se fait aux dépens des graisses et des protéines (Hedon, Cori).

L'action de l'insuline est encore plus prononcée, quand elle est associée aux hydrates de carbone. L'expérience de Mayer, publiée longtemps encore avant la période insulinique, est très concluante : Chez un chien dépancréaté, il fait une circulation artificielle à travers les 2 lobes du foie. Dans un des lobes il fait passer une solution sucrée et dans l'autre la même solution additionnée d'extrait du pancréas. Ensuite à l'examen histologique il constate une beaucoup plus grande quantité de glycogène dans le lobe, perfusé avec l'extrait pancréatique. Dans les temps plus récents ont trouvé des expériences de Collazo, Hoendel et Rubino : ils introduisent dans les veines d'un animal inanitié de l'insuline et en même temps une quantité suffisante de glucose ; à l'autopsie ils trouvent une forte glycogénie hépatique. Bodo, Co Tui et Farber aux animaux, totalement dépancrétés, administrent du sucre seul et ils voient une mise en réserve du glycogène allant jusqu'à un maximum de 1 %. Dans

les mêmes conditions ils injectent du sucre, suivi d'une injection d'insuline, et démontrent une réserve beaucoup plus considérable de glycogène. Frank, Nothmann et Hartmann, par un régime spécial riche en sucre et hydrocarbonés, restituent chez des chiens inanitiés des fortes quantités de glycogène. Les résultats obtenus par Mac Leod, Cornick, O'Brien sont analogues. Enfin le rôle de l'insuline apparaît nettement dans les faits qu'on rencontre habituellement en clinique. L'injection de glucose dans les veines d'un sujet ne provoque qu'une hyperglycémie peu notable et passagère. L'excès de glucose n'est pas éliminé par les reins, mais, au contraire, est fixé dans les tissus. Il se produit une hypersécrétion, momentanée, de l'insuline qui favorise l'assimilation du glucose. Ces faits d'observation clinique ont été confirmés par l'expérimentation : Woodyatt, Samsun et Wilber injectent d'une façon continue 85 centigr. de glucose par heure et par kilogramme sans provoquer une glycosurie importante.

Schneider explique ces faits par la transformation du sucre sanguin, sous l'influence de l'insuline, en glycogène.

Owsiany et Wierzuchowski constatent que l'assimilation des mono-hexoses est améliorée sous l'influence de l'insuline. Ils injectent aux chiens, d'une façon continue, une solution de glucose à la dose de 2 gr. de sucre par kilogramme et par heure. Ils constatent presque une complète assimilation, puisque dans les urines n'apparaît que 10 % du sucre injecté. Mais fait très important : Quand ces auteurs associent

à ces injections l'insuline, l'assimilation augmente de 2,5 %. Tout se passe donc comme si la sécrétion insulinienne, chez ces chiens, ne suffisait pas à faire assimiler la quantité trop forte de glucose. L'adaptation physiologique de l'insulino-sécrétion aux besoins existe mais jusqu'à une certaine limite. La conclusion pratique de tous ces faits est : que chez les malades, même avec une sécrétion pancréatique normale, l'injection d'insuline permettra une meilleure assimilation des doses fortes de glucose.

GLYCOGÈNE

ET RÉGÉNÉRATION HÉPATIQUE

Nous avons vu jusqu'ici que le glycogène est en rapport étroit avec l'action antitoxique du foie. Par quel donc mécanisme agit-il ? On peut considérer deux façons d'action : une chimique, bien connue, se manifestant par l'union des molécules de glycogène aux produits toxiques pour former une substance non dangereuse pour l'organisme. L'autre est une fonction biologique, par l'action sur la régénération de la cellule hépatique. Nous croyons utile pour notre sujet d'étudier un peu dans les détails cette deuxième conception sur le rôle du glycogène dans les fonctions antitoxiques du foie.

Le manque de glycogène hépatique, qu'on constate, habituellement, dans les affections du foie peut nous apparaître sous deux formes : soit comme état causal, déterminant la maladie. Si on accepte la première explication on devrait donc voir l'apparition des phénomènes morbides chez tous les sujets avec une nutrition générale défectueuse. La dénutrition sera suivie d'une glycogénie basse et, parfois même, dans les cas de cachexie, d'une disparition complète du gly-

cogène hépatique. En réalité nous constatons, d'après les statistiques d'Umber, concernant plusieurs cas d'atrophie jaune aiguë du foie, un pourcentage considérable de malades avec une nutrition excellente avant la maladie. D'autre part on a raison de se demander pourquoi les diabétiques, basedowiens, tuberculeux, cachectisants, etc., ne font pas d'atrophie aiguë du foie quoique, comme on le sait bien, ce sont des affections avec une très faible glycogénie. Il faut donc considérer l'aglycogénie non pas comme une des causes des affections hépatiques, mais d'une autre façon. Nous croyons, avec Buresch, que l'abaissement du glycogène hépatique au cours des affections du foie s'explique par les processus histo-physiologiques de régénération de la cellule noble hépatique.

Grâce aux travaux expérimentaux des anatomopathologistes de la fin du siècle dernier, la question de régénération hépatique est actuellement bien connue. Ponfick en 1889 fut le premier à montrer que les mammifères survivent, alors qu'on a réséqué la moitié et même les deux tiers de la glande hépatique. Il sacrifie les animaux, ainsi opérés, après un laps de temps variable et constate que le foie a retrouvé son volume et son poids normaux. Le foie s'est régénéré.

Von Meister, un certain temps après, reprend ces expériences et aboutit aux mêmes conclusions : qu'il est possible de pratiquer sans danger pour la vie de l'animal l'ablation de la moitié de la glande hépatique. Il remarque que plus les animaux sont jeunes, plus la régénération est rapide. Il démontre encore que la régénération rétablit le fonctionnement hépatique, al-

téré par l'extirpation d'une partie du foie. A la suite de l'opération le chiffre total de l'azote urinaire baisse. Plus la partie enlevée est volumineuse plus le chiffre de l'urée diminue. Quelque temps après l'opération (11 à 15 jours), on voit le taux de l'urée s'élever progressivement et atteindre bientôt le chiffre normal. Floeck arrive aux mêmes conclusions et constate une néoformation des cellules par karyokinèse. Ensuite Podwyssocki, Canalis, Dittman et autres obtiennent les mêmes résultats. Massenti remarque, que la régénération du foie est assez limitée, elle est entravée par le tissu scléreux. Tout récemment les recherches de Stämmler confirment histologiquement les observations macroscopiques antérieures. Il est donc actuellement admis (Herxheimer et Thölldte 1930) que la non-activité d'une partie hépatique est suivie d'un hyperfonctionnement compensateur de la région moins touchée.

Ces faits expérimentaux sont d'autant plus intéressants qu'il cadrent parfaitement avec les observations cliniques : Hanot a insisté sur la prolifération cellulaire au cours des affections hépatiques. Il démontra ce phénomène dans le kyste hydatique, tuberculose, paludisme et même les cirrhoses et cancer du foie. Puis viennent les travaux de Charcot, Sabourin, Wagner et d'autres qui constatent les mêmes phénomènes, surtout nets dans l'atrophie aiguë du foie.

Quel rôle joue donc le glycogène dans ces phénomènes biologiques ? Depuis longtemps déjà, les différents auteurs ont vu dans les cellules en état de karyokinèse des quantités plus fortes de glycogène que dans

les cellules normales. Whipple-Sperry étudient l'action du chloroforme sur les cellules hépatiques. Ils remarquent une très rapide régénération ; dans toute cette région en karyokinèse les cellules sont bourrées de glycogène.

Radwin lèse le foie d'un animal par la ligature du canal cholédoque et voit la régénération se faire après la suppression de la ligature d'autant plus vite, si l'animal est soumis à une administration du sucre.

On peut donc s'imaginer que tout se passe donc comme si dans le foie existait une lutte entre les poisons ou microbes inconnus qui tendent à détruire le parenchyme hépatique de proche en proche et l'organisme qui, par la régénération cellulaire et hypertrophie compensatrice, tend à limiter les dégâts et à rétablir le fonctionnement hépatique normal. Le foie a donc besoin d'une forte quantité d'énergie pour le travail de construction qui s'y fait. Cette énergie semble être donnée par les transformations chimiques du glycogène hépatique.

GLUCOSE-INSULINOTHÉRAPIE

DANS LES AFFECTIONS NON-HÉPATIQUES

Nous avons vu quel rôle important joue le glycogène hépatique dans le fonctionnement de la cellule hépatique. Il était donc logique de concevoir un traitement qui aurait pour but d'enrichir le foie en glycogène et par conséquent augmenter sa résistance contre les toxi-infections.

L'indication du traitement insulino-glucosique se posait dans deux groupes d'affections bien distinctes cliniquement, mais ayant une pathogénie commune : insuffisance hépatique avec baisse de la glycogénie. Nous envisagerons d'abord le groupe des affections non classées dans la pathologie hépatique et puis nous passerons aux affections hépatiques proprement dites.

A) LES VOMISSEMENTS INCOERCIBLES ET LES TOXICOSES GRAVIDIQUES

Les vomissements incoercibles et tous les symptômes des toxicoses gravidiques semblent être le stigmate clinique de la déficience du métabolisme des hydro-

carbonés liée à une insuffisance hépatique. En effet chez de telles femmes on constate une acidose et quand elles succombent à la suite de cette affection on trouve un foie pauvre en glycogène et très souvent une dégénérescence graisseuse. Geelmuyden à la suite de ses travaux expérimentaux, arrive à une conclusion que le foie insuffisant, pauvre en glycogène, produit plus facilement les corps acétoniques. Il est définitivement établi (Hoet) que toute augmentation de glycogène dans le foie diminue rapidement la cétogénèse.

M. Labbé et Hutinel en 1921 publient une observation d'une femme qui présentait au cours de la grossesse des signes d'acidose liés à une grande insuffisance hépatique avec acétonurie, ammoniurie et amino-acidurie.

À l'autopsie ils trouvent des lésions dégénératives du foie. Ces faits ont permis à M. Labbé de croire à une origine hépatique de ces accidents. Porgés et Novak démontrent qu'une légère diminution des hydrates de carbone dans l'alimentation d'une femme enceinte provoque une excrétion de quantités plus grandes de corps acétoniques. On voit donc chez les femmes enceintes une tendance à l'acidose qui peut éclore sous l'influence de différentes causes.

Pour Sellers c'est toujours une toxémie qui est le « *primum movens* ». Miller croit à l'insuffisance glycogénique qui, diminuant la résistance de l'organisme, permet à une toxémie même légère de provoquer des troubles graves. L'éclosion de tous les symptômes de l'acidose : vomissements, déshydratation entraîne une dénutrition agissant sur le glycogène hépatique.

On se trouve donc en face d'un cercle vicieux qui dans les cas graves se terminera par la mort. Il semble donc que pour rompre ce cercle il faudrait agir sur la cellule hépatique par l'apport de matériaux nécessaires à la reconstitution de la glycogénie. C'est Thalimer le premier qui préconise l'insuline-glucose dans ces affections ; il prétend obtenir de réels succès. Ensuite Sellers, Miller rapportent des observations avec résultats brillants. En France Lequeux, Weill et Landat publient une observation où le résultat favorable a été démontré par des chiffres. Falta, Rathery et Marie communiquent des observations de vomissements incoercibles avec acidose, qui sous l'influence de ce traitement s'améliorent rapidement. M. Labbé, par contre, rapporte un cas où ce traitement n'a donné aucun résultat. Une autre observation de M. Labbé avec Nephroses démontre que l'insuline-glucose n'avait aucune valeur thérapeutique et que les vomissements cessent spontanément. Enfin Seidl, Richter, Péry, Frank conseillent l'application de ce traitement.

B) ACCIDENTS POST-OPÉRATOIRES

Toute la symptomatologie, qu'on trouve si souvent après des opérations un peu prolongées semblent être sous la dépendance d'un état acidotique. Les accidents résultant de cet état sont généralement bénins et se terminent le plus souvent spontanément par la guérison, comme il résulte de la statistique de M. Labbé sur 17 cas. Mais dans certains cas, heureusement rares,

les accidents deviennent très graves et peuvent se terminer par la mort. Les faits expérimentaux apportés par les différents auteurs américains et français démontrent nettement l'atteinte du foie. Ainsi on est arrivé à reproduire expérimentalement une hépatite post-chloroformique à tous les degrés de gravité. D'autre part en clinique par des études biologiques du fonctionnement du foie faites avant et après l'anesthésie on peut mettre en évidence des troubles hépatiques post-anesthésiques. Enfin M. Labbé explique l'acidose post-opératoire par un trouble du métabolisme hydrocarboné causé par l'insuffisance hépatique.

Si on compare les résultats anatomo-pathologiques, cliniques avec les notions étiologiques, accordant une importance spéciale à la diète prolongée avant l'opération, la pathogénie apparaît sous une lumière encore plus claire. L'inanition assez longue diminue considérablement la glycogène hépatique, surtout chez des sujets prédisposés par une atteinte hépatique antérieure. Si sur un tel foie agit un toxique, comme un anesthésique, on comprend facilement pourquoi l'insuffisance hépatique apparaît. Il se produit à ce moment un déséquilibre entre les substances cétogènes et les substances hydrocarbonées anticétogènes diminuées par l'insuffisance du métabolisme hydrocarboné.

Il paraît donc très logique d'agir contre ces accidents en appliquant une médication visant les notions pathogéniques. Nous avons vu que le jeûne avant l'opération joue un rôle considérable : Il faut donc raccourcir le temps de jeûne. Ainsi M^{me} Kerganowa apporte une statistique où elle observe 32 % des cas

d'acidose post-opératoires dans les cliniques privées et 66 % à l'hôpital. Elle explique cette différence considérable par le fait que dans des cliniques privées le jeûne serait moins prolongé que dans les hôpitaux. D'autre part on savait longtemps avant l'apparition de l'insuline, qu'on peut éviter un certain nombre d'accidents par l'administration aux malades avant l'opération de sucre, soit par la bouche, soit par la voie parentérale.

Thalhimer en 1923 le premier traite les accidents post-opératoires par l'insuline-glucose. Il constate une rapide disparition de tous les symptômes à la suite du traitement. Fischer avec ses collaborateurs : Mensing, Snell et autres obtiennent des résultats favorables : Dans un cas, en 3 heures, il fait disparaître l'acétonurie. Puis ce sont Rastouil, Ginsberg, Misrachi et Simard, Chabannier et autres qui essayent ce traitement, et très souvent obtiennent des effets brillants. En 1927 au Congrès de médecine à Berlin on a conclu de l'utilité de ce traitement. Les succès obtenus par ce traitement étaient si nombreux qu'on a essayé d'élargir ses indications : on a fait de celui-ci un traitement prophylactique, pour éviter les accidents possibles après une opération plus importante. Orator, Fischer et Mensing apportent des observations où une telle préparation pré-opératoire est suivie d'un état post-opératoire excellent.

En réalité ces résultats sont très discutables, car on n'a aucun test sur la valeur de ce traitement, tout se basant sur les impressions cliniques. Récemment M. Labbé publie une critique dans laquelle il nie toute

valeur thérapeutique à l'insuline-glucose soit comme moyen prophylactique soit comme arme thérapeutique en démontrant que les accidents résultant de l'acidose post-opératoire : vomissements, acétonurie, etc... disparaissent dans la majorité de cas spontanément. Pourtant au Congrès de Médecine à Liège (1930) le rapporteur, M. le Fèvre de Arrie, considère ce traitement utile, quoique les résultats soient difficiles à contrôler.

C) VOMISSEMENTS PÉRIODIQUES DE L'ENFANCE

La genèse des accidents des vomissements périodiques chez l'enfant est encore très obscure. On a incriminé successivement plusieurs origines qui se sont montrées plus ou moins rationnelles. C'est M. Labbé qui insiste sur le rôle du foie dans ses crises de vomissements, accompagnées de signes cliniques et urinaires d'acidose. L'atteinte du foie se manifeste cliniquement par la présence de l'ammoniurie et de l'amino-acidurie. Il paraissait donc logique d'agir sur l'état hépatique, et, pour arriver à une amélioration de l'activité hépatique d'administrer du glucose et d'injecter de l'insuline. Torello Cendra le premier applique ce traitement contre les vomissements périodiques de l'enfance. D'après lui, cette thérapeutique fait cesser les vomissements en un temps très court. A la suite de ces publications, ce traitement se généralise partout : En France Weill-Hallé et Chabonnier obtiennent des résultats favorables ; en Allemagne Meyer et Bam-

berg publient des cas avec des résultats analogues. Au Congrès de Médecine à Liège Le Fèvre de Arric rapporte une observation optimiste. Toutefois Marfan et M. Labbé n'accordent pas toute valeur à ce traitement, car ces accidents, habituellement, même sans aucun traitement, se terminent favorablement.

GLUCOSE-INSULINOTHÉRAPIE DANS LES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DE LA CELLULE HÉPATIQUE

Les résultats favorables dans le groupe des affections non hépatiques étaient souvent si impressionnants que les auteurs ont été incités à essayer cette médication dans les affections hépatiques. Le traitement insulino-glucosique apparaît à ces auteurs non plus comme une thérapeutique symptomatique, mais plutôt comme une arme médicamenteuse dirigée contre les causes pathogéniques.

Le premier qui préconisait et appliquait cette médication était Richter. Umber reprend ce traitement et l'utilise dans l'atrophie jaune aiguë du foie. Les résultats favorables de ces deux auteurs amènent de nombreux cliniciens à essayer dans toutes les maladies de la cellule hépatique. Les observations publiées se multiplient et constituent actuellement une bibliographie assez considérable. Nous croyons utile de mentionner les cas les plus caractéristiques.

On a traité de cette façon toutes les lésions possibles de la cellule hépatique, depuis la plus légère intoxication jusqu'à la plus grave. On a essayé ce traitement

dans les ictères de différents types : ictères par rétention avec lésions cellulaires concomitantes, ictères toxiques, ictères infectieux, etc... On s'est attaqué même aux cirrhoses, aux hépatites et au cancer du foie.

A) LES INSUFFISANCES HÉPATIQUES

L'insuffisance hépatique apparaît cliniquement, du moins dans l'état actuel des choses, comme un état dans lequel les fonctions hépatiques sont fortement troublées. Il est donc naturel de voir dans un tel cas, entre autres troubles, celui de la glycorégulation qui se manifestera par une glycosurie et un abaissement de la glycogénie hépatique. D'autre part le trouble du fonctionnement hépatique, le plus impressionnant en clinique, est celui du métabolisme des matières azotées. On constate dans ces cas une hyperamino-acidurie, une imperfection uréogénique et dans les insuffisances plus graves un état comateux avec réaction d'acidose. Certains auteurs accordent une importance primordiale dans ces deux troubles aux altérations du métabolisme des hydrates de carbone, qui, dans la suite entraînent un bouleversement du PH du milieu sanguin et provoquent une acidose, soit que le foie présente une production excessive de corps cétoniques, soit que leur destruction soit insuffisante.

Il semble donc que dans le cas d'insuffisance hépatique grave avec acidose il ne faut pas se borner seulement à combattre l'acidose, qui est le signe clinique le plus bruyant, mais il faut surtout s'adresser au trou-

ble principal : celui des métabolismes défectueux. Tout le problème se limite donc à cette seule notion : le métabolisme troublé est la conséquence de l'insuffisance fonctionnelle du foie, donc l'amélioration de l'activité cellulaire hépatique contribuera à faire disparaître toutes les conséquences (acidose, aminurie, glycosurie, etc.) des mauvais métabolismes.

Il semble d'après les notions théoriques que nous avons vues dans les chapitres précédents, que par le traitement insulino-glucosique on pourrait obtenir une telle amélioration. En effet l'observation de M. Labbé et Nepveux démontre la réalité de cette déduction. Il s'agit d'un homme avec des antécédents infectieux importants : Typhus exanthématique, fièvre récurrente, grippe et enfin diphtérie, qui commence à maigrir, devient asthénique. L'examen au point de vue tuberculose est négatif ; par contre on trouve une symptomatologie presque complète de l'insuffisance hépatique : glycosurie, acétonurie et urobilinurie. Les auteurs commencent à le traiter par injections d'insuline associées à un régime riche en hydrates de carbone. Le résultat est remarquable : le métabolisme azoté revient à la normale, l'état général s'améliore et la guérison survient. Des observations semblables sont publiées par Richter, Echauz et autres.

B) ATROPHIE JAUNE AIGUE

Le groupe des hépatites toxiques est assez large. On a classé dans ce groupe toutes les formes des lésions toxiques de la cellule hépatique depuis les plus béli-

gnes jusqu'aux lésions les plus graves — ictères graves. Suivant la dose du toxique, suivant l'état antérieur de la cellule et sa résistance, on peut avoir tous les degrés de gravité des hépatites toxiques. Les connaissances actuelles sont assez limitées sur la cause primaire des ictères graves, en dehors des cas où les notions d'intoxication par un poison comme phosphore, arsenic, chloroforme, etc. sont évidentes. Il semble tout de même que l'état de dénutrition de l'organisme soit une cause prédisposante.

Richter a remarqué au cours de la guerre, quand l'alimentation était souvent défectueuse, un nombre considérable des atrophies aiguës du foie. Pourtant on ne retrouve pas cet état prédisposant dans tous les cas. Ne connaissant donc pas la cause primordiale de ces affections, on est limité à s'adresser à la pathogénie pour pouvoir lutter contre ces états morbides, souvent si graves. Richter, un des premiers, applique le traitement insulino-glucosique dans tous ces cas avec l'intention d'améliorer les processus vitaux de la cellule hépatique par l'augmentation de sa réserve hydro-carbonée.

Les premières constatations de Richter sont très encourageantes : il arrive, dans les atrophies jaunes aiguës avec insuffisance complète du foie, à ralentir nettement l'évolution de la maladie, Umber applique le même traitement dans 38 cas d'ictères graves. Il obtient une amélioration considérable dans presque tous les cas ; dans 4 cas seulement le traitement n'a donné aucun résultat, puisque la maladie s'est terminée par la mort. Il rapporte une observation très dé-

monstrative : une biopsie a été faite chez un malade avec un état clinique extrêmement grave, démontrant des lésions histologiques considérables du parenchyme hépatique : cellules tuméfiées, dégénérescence granuleuse, accumulation des pigments biliaires, etc.

Pourtant, en faisant des injections quotidiennes d'insuline à la dose de 30 unités associées à un régime riche en hydrates de carbone, il obtient une amélioration suivie de guérison complète.

Ce traitement a été repris par un grand nombre des cliniciens. Senator, Jaksch-Wartenhorst, Jacoby et autres se flattent d'avoir obtenu des bons résultats. Buresch se proclame adhérent de cette méthode, mais relate toute de même 3 observations avec des résultats inégaux : le cas d'inefficacité du traitement est très intéressant. Il s'agit d'une femme de 48 ans qui entre pour une ictère et gros foie. On constate chez elle des signes d'insuffisance hépatique.

Le traitement insulino-glucosique, appliqué dès le premier jour, donne un excellent résultat : l'état général s'améliore, la guérison semble être certaine. Brusquement après 6 jours de traitement l'état de la malade s'aggrave et on constate un syndrome d'atrophie jaune aiguë du foie : le foie qui débordait de trois travers de doigt le rebord des côtes, dans une journée, disparaît dans la cage thoracique. La malade présente une somnolence alternant avec l'excitation psychique et enfin meurt en coma. Par contre les deux autres cas sont très sensibles au traitement. L'amélioration survient rapidement — tous les signes en 9 jours dans un cas disparaissent.

C) HÉPATITES TOXIQUES

Surtout instructives sont les observations d'hépatites toxiques de cause connue — intoxication par les produits chimiques. Il semble, que dans ces cas on a en clinique la reproduction des expériences faites sur les animaux. En effet les résultats favorables, obtenus en clinique par le traitement insulino-glucosique des cas des hépatites toxiques, ne peuvent que confirmer la loi du Prof. Roger sur le rapport existant entre la richesse de la cellule hépatique en glycogène et son action antitoxique.

En France Lafoucarde traite le premier une hépatite post-anesthésique par l'insuline-glucose. Il s'agit d'une femme de 27 ans qui a subi une gastro-entérestomie pour un ulcère duodénal. La malade a été endormie au mélange chloroforme-éther-alcool. L'anesthésie durant un peu plus longtemps que d'habitude, la malade a absorbé une vingtaine de grammes au lieu de 12 du mélange. Le soir même de l'opération elle commence à faire des accidents caractéristiques d'une hépatite toxique : vomissements bilieux, fièvre 39°5, agitation extrême et entre dans un coma profond. Le jour suivant apparaît un ictère prononcé. L'auteur commence à traiter par des injections d'insuline associées aux injections de glucose. L'état général s'améliore rapidement, la malade sort du coma et la guérison est complète en 4 jours.

Bamberger a relaté un cas d'intoxication phosphorée

où l'atteinte hépatique se manifestait par un trouble de la glycorégulation, du métabolisme des albumines et par l'apparition d'un ictère. L'emploi de l'insulino-glycothérapie fit merveille. Scholl et Steiner déclarent avoir guéri 6 cas d'ictère grave consécutifs à une intoxication arsenicale. Il s'agit des malades traités pour une syphilis active par des arsénobenzols.

Deux semaines après le début du traitement apparaîtrait chez eux un ictère très prononcé s'accompagnant de tous les symptômes de l'insuffisance hépatique grave. Le mauvais fonctionnement hépatique est démontré, en dehors des signes cliniques, par l'épreuve au galactose. Le traitement consistant en administration per os du sucre donne une amélioration dans tous les cas dans un espace de deux semaines.

D) ICTÈRES BÉNINS

Les excellents résultats du traitement des ictères graves par l'insuline-glucose ont conduit les auteurs à appliquer cette médication dans les ictères catarrhaux, bénins. Jaksch-Wartenhorst enregistre dans tous les cas d'ictères bénins ainsi traités par lui un effet favorable. Il se base sur la comparaison de la durée de la maladie non traitée par l'insuline-glucose et la durée de celles traitées par ce médicament. Il remarque que la durée avec le traitement insulinién est nettement plus court, la guérison vient au bout d'une période allant de 5 à 14 jours. Klein dans 2 cas d'ictère bénin obtient les mêmes résultats que l'auteur pré-

cèdent Schneider dans 12 cas enregistre des résultats excellents. Bude par le même traitement arrive à faire rétrocéder rapidement l'ictère et insiste surtout sur l'amélioration des symptômes fonctionnels — le prurit dans certains cas a disparu complètement après les premières injections, dans tous les cas il a diminué d'intensité.

E) CIRRHOSSES

Un grand nombre des travaux ont été écrits sur l'efficacité du traitement insulino-glucosique dans les cirrhoses. Les résultats sont d'ailleurs très discordants. Klein, dans deux cas de cirrhose, constate une amélioration de l'état général et de l'activité de la cellule hépatique par la baisse de la bilirubinémie. Jaksch-Wartenhorst lutte contre 5 cas de cirrhose. Il a administré, pendant une période de 10 à 32 jours, une dose journalière de 40 à 100 unités d'insuline. Presque toujours l'auteur remarque une amélioration des symptômes fonctionnels : une diminution de l'ictère, la pénible sensation de prurit diminuait et l'appétit se montrait en même temps meilleur ; souvent l'auteur note une reprise intéressante de poids. Les résultats sont si impressionnants, que l'auteur déclare ce traitement comme arme excellente dans la lutte contre les cirrhoses. Jaksch-Wartenhorst fait remarquer qu'il n'est évidemment pas question d'une guérison de la cirrhose, lésion essentiellement scléreuse, mais on peut à l'aide de l'insuline-glucose améliorer l'état général et faire

rétrocéder certains symptômes, très pénibles pour le malade, ce qui présente déjà un grand avantage.

En France Dreyfus publie une observation de cirrhose hypersplénomégaly traitée par l'insuline et par glucose. Le résultat concorde avec celles de Jaksch-Wartenhorst.

Après un mois de traitement, le malade a repris 6 kilog. et constaté que son ictère et son prurit ont disparu. Ducroix, dans sa thèse, arrive à une conclusion que, dans les cas où les lésions sont minimales, on obtient des résultats favorables ; les résultats sont moins bons, quand les lésions sont profondes. Pourtant tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'effet de l'insuline-glucose dans les cirrhoses hépatiques. Récemment est apparu un important travail du Prof. Labbé et Zamfir, sur cette question. L'auteur apporte un grand nombre d'observations avec des résultats qui sont loin d'être optimistes. Dans tous ces cas on n'a constaté aucune amélioration ni de l'état général, ni même des symptômes subjectifs. L'auteur présente un tableau où il compare les différents chiffres indiquant le métabolisme azoté avant et après le traitement.

La conclusion est nette : On ne constate aucune amélioration dans l'activité de la cellule hépatique. Cliniquement, d'après ces observations, l'insulino-glycosothérapie n'a, en rien, empêché l'apparition du coma et l'évolution habituelle de la maladie. Les auteurs, dans leurs conclusions, n'attribuent donc à cette médication aucune action favorable. Jean Olmer et Benrekasa arrivent aux mêmes conclusions à la suite

des résultats constatés par eux dans 3 cas de cirrhose. Moracchini cependant démontre par le triangle hyperglycémique de Labbé que sous l'influence du traitement insulinién la glycorégulation dans les cirrhoses est nettement améliorée.

F) CANCER — SYPHILIS

On a tenté enfin ce traitement dans les tumeurs du foie. Richter traite le cancer primitif du foie par l'insuline-glucose. Les résultats sont, d'après cet auteur, favorables, puisqu'on a une amélioration de l'état général.

Jaksch-Wartenhorst a essayé, avec cette médication, d'atténuer les symptômes fonctionnels chez 5 malades avec tumeurs malignes du foie. L'effet était encourageant quoique passager ; on a remarqué une diminution nette de l'ictère chez tous les malades, chez quelques-uns on a vu disparaître le prurit. Enfin l'état général a été amélioré chez la majorité des malades. Chez un, l'auteur a même remarqué une reprise de poids de 7 kilog. Tout de même Jaksch-Wartenhorst ne se fait pas d'illusions sur le sort inévitable destiné aux cancéreux et ajoute que tous ces heureux effets sont constamment passagers.

Le même auteur a appliqué ce traitement dans la syphilis hépatique. Il s'agit d'un ictère avec une syphilis du foie. Il traite avec 60 à 80 unités d'insuline par jour pendant un mois et constate la disparition de l'ictère qui résista auparavant à la médication ha-

bituelle anti-syphilitique. Un deuxième cas a été traité longtemps par le salvarsan sans pouvoir modifier l'ictère, qui seulement après 10 jours d'insulino-thérapie finit par disparaître. En plus on constate une reprise de poids. Klein et Holzer ont vu le taux de la bilirubinémie être influencé chez un cancéreux par l'insuline.

Moracchini, chez un sujet avec un cancer du foie, démontre que l'insuline-glycoso-thérapie améliore l'utilisation des sucres.

TECHNIQUE

Jusqu'à présent la technique précise du traitement insulino-glucosique n'est pas encore réglée d'une façon définitive. Suivant l'auteur varie le mode, la dose et la voie d'introduction dans l'organisme du sucre et de l'insuline. Nous allons donc passer brièvement en revue les différents moyens par lesquels on peut arriver à enrichir la cellule hépatique en glycogène. Nous étudierons d'abord le sucre, ensuite l'insuline et enfin nous envisagerons la technique que nous avons adoptée.

SUCRE

Forme : Le sucre se trouve dans la circulation sanguine sous forme d'hexoses et seul sous la forme de glucose il peut être absorbé et utilisé par les cellules. Il serait donc logique d'utiliser dans la médication sucrée les éléments qui deviennent directement assimilés par l'organisme.

En effet, de tous les hexoses, seul le glucose occupe la place principale dans la thérapeutique, les autres : lévulose, lactose, galactose sont de moindre importance et on ne les utilise que sauf des indications li-

mitées. A côté du glucose on utilise encore assez souvent la saccharose, quoique bihexose, donc non directement assimilable mais facilement transformable en glucose grâce à un ferment digestif, l'invertine.

Voie d'introduction et doses : Le glucose peut être introduit dans l'organisme par trois principales voies : per os, per rectum et enfin par la voie parentérale.

Ingestion : Le mode le plus fréquemment utilisé ; car c'est le moyen le plus simple d'introduire un médicament dans l'organisme. Le sucre ingéré passe directement de la cavité intestinale par l'intermédiaire de la villosité intestinale dans la circulation porte et de là vers les cellules hépatiques. On l'administre généralement en solution dans l'eau de 25 à 50 %. Les doses journalières varient avec l'auteur de 50 gr. à 200 gr. En général on administre cette dose en deux fois dans la journée. Les doses plus fortes et plus concentrées sont assez pénibles pour les malades.

Voie rectale : Assez rarement utilisée. On administre le sucre sous forme de solutions isotoniques à 47 p. 1.000 en goutte à goutte, surtout dans les cas où la voie buccale est inutilisable comme cela arrive dans le coma, estomac intolérant, etc. D'autre part on peut utiliser cette voie comme moyen adjuvant aux autres d'introduction du sucre dans l'organisme. L'absorption se fait par la muqueuse du rectum et côlon d'où le sucre est transmi par les veines mésentériques vers la veine porte et enfin au foie. Le seul inconvénient c'est que certains malades supportent mal le goutte à goutte rectal et l'intestin réagit par une diarrhée.

Voie parentérale : On peut apporter le sucre dans l'organisme par les injections sous-cutanées et intra-veineuses.

La voie sous-cutanée ne présente rien de spécial. Par ce moyen on ne peut introduire que les solutions isotoniques. Les solutions hypertoniques se résorbent difficilement et provoquent des douleurs. On injecte donc une solution de glucose dans l'eau à 47 p. 1000 à la dose de 250 à 500 centim. cubes. Cette méthode dans le traitement des affections hépatiques a été utilisée par Lafoucarde. Il fait des injections sous-cutanées auxquelles il associe le goutte à goutte rectal. Il arrive ainsi à injecter en 24 heures 2 litres et demi. Les autres auteurs préfèrent de beaucoup l'administration par la voie buccale.

Voie intraveineuse : Très intéressante surtout par les effets sur l'organisme qu'elle permet d'obtenir. Par cette voie on ne peut injecter que le glucose, car la saccharose, n'étant pas directement assimilable, est éliminée par les urines. On peut injecter le glucose dans les veines sous deux formes : solutions isotoniques et hypertoniques.

Les solutions isotoniques ne bouleversent en rien le système circulatoire et n'agissent que par leurs propriétés nutritives et d'augmentation de la glycogénie (comme nous l'avons indiqué dans le chapitre de l'action du sucre sur la glycogène hépatique). Les doses peuvent être plus ou moins fortes, allant de 100 à 500 centimètres cubes.

Dans les affections hépatiques, ce moyen de traite-

ment a été assez souvent utilisé : Fischer et Mensing injectent 500 à 1.000 cmc. de la solution glucosée. Thalhimer injecte 500 cmc. ; de même Orator et autres.

Le traitement par les injections dans les veines des solutions hypertoniques de glucose nous semble être le plus intéressant, quoique rarement utilisé, jusqu'à présent. On ne trouve dans la littérature médicale que des rares observations d'injection des solutions hypertoniques dans les affections hépatiques.

Ainsi en France, Fiessinger et Olivier, dans les grandes insuffisances hépatiques, ont vu leurs efforts couronnés de succès par des injections intra-veineuses de solutions glucosées hypertoniques.

Ensuite Tellgmann, dans l'atrophie jaune aiguë du foie, injecte de petites quantités de solution glucosée hypertonique. Branisteanu, Beke et Tissu, dans des différentes affections hépatiques, administrent par la voie veineuse des solutions à 20-30 % de glucose et obtiennent de bons résultats. Les auteurs réservent les injections par cette voie pour les cas graves et même pour les états comateux.

Plus nombreuses sont les observations d'injection de solutions hypertoniques glucosées dans les cas où on cherche à obtenir un effet général sur l'organisme. Ainsi Hadenfeld, Rathery et Boucheron, Roch, Martin et Sciclounoff obtiennent des résultats très intéressants soit sur la nutrition générale des tissus soit sur la tension artérielle.

La technique des injections est très simple. Suivant la dose on peut faire couler dans les veines le liquide avec un appareil goutte à goutte adapté à une ampou-

le argentée pour maintenir la température de la solution à un degré constant, vers 37°. Ce dispositif a permis à Roch d'injecter des doses considérables de 300 à 500 cc. Pour des doses moins importantes, 30 à 100 cc., on peut injecter avec l'instillateur intraveineux de Lehman.

Il faut seulement veiller sur quelques points de technique pour éviter les accidents au cours de l'injection.

Ainsi : 1° Injecter très lentement de façon que l'injection de 100 cc. dure une demi-heure ;

2° Le passage de la solution dans les veines doit se faire d'une façon régulière : goutte à goutte ;

3° La solution doit être maintenue dans une température constante vers 37°.

La concentration de la solution varie avec l'auteur. En général on utilise ou la solution à 20 % ou à 30 %. Les concentrations plus fortes se sont montrées dangereuses ; ainsi Hadenfeld a vu se produire à la suite de l'injection d'une solution très concentrée un ictère hémolytique par hémolyse des globules rouges. La dose varie aussi beaucoup : Tellgmann injecte 20 cc. Roche, 500 cc.

INSULINE

Pour l'administration il n'existe qu'une seule voie — parentérale. L'injection par la voie intraveineuse se fait très rarement, c'est plutôt au début de la période insuliniennne qu'ont utilisait cette méthode de traitement. Actuellement on est limité à la voie sous-cutanée.

Les doses quotidiennes maxima ont été préconisées par Jaksch-Wartenhorst (100 unités), Klein (40 à 100 unités), Buresch (60 unités en 3 fois), Dreyfus deux fois par 10 à 20 unités, M. Labbé (20 unités). Enfin certains auteurs administrent 2 fois 5 unités par jour.

Tous les auteurs sont d'accord pour recommander de tâter la susceptibilité des malades avant d'injecter des fortes doses d'insuline. Les injections doivent être faites de préférence avant les repas.

Il ne faut jamais oublier le rapport entre les doses d'insuline et du sucre. Le coefficient d'utilisation du sucre par l'insuline a été déterminé par différents auteurs. On est arrivé à faire correspondre une unité d'insuline pour 2 à 3 gr. de glucose (Wade, Frank, Mac Leod, Aubertin et autres). Meyer et Krekels indiquent un chiffre précis 1 gr. 26 de sucre pour une unité d'insuline comme dose minima. Certains auteurs préfèrent cependant introduire dans l'organisme une plus petite quantité de sucre par rapport à l'insuline, afin de ne pas trop neutraliser l'insuline et de lui permettre de s'exercer encore après la phase d'hyperglycémie provoquée.

Pour notre compte personnel, nous nous en tenons à la technique suivante : Nous avons, suivant les indications de mon Maître, M. le Prof. Richon, chez tous les malades tâtonné la susceptibilité vis-à-vis l'insuline et sucre.

Tout au début du traitement, pendant un temps plus ou moins long, généralement une semaine, nous avons administré du glucose per os sous forme d'un sirop à la dose de 50 gr. par jour en deux fois avant les prin-

cipaux repas. La prise du sucre a été suivie chaque fois d'une injection de 5 unités d'insuline donc 10 unités par jour. Quand les malades ne présentaient, pendant cette période, aucune réaction fâcheuse, on passait à la dose habituelle du traitement : 100 gr. du sucre et ingestion et 20 unités d'insuline en injection sous-cutanée.

A) ACCIDENTS AU COURS DU TRAITEMENT INSULINO-GLUCOSIQUE

Il faut le reconnaître, avec tous les auteurs, que les accidents au cours de l'insulino-glucosothérapie sont tout à fait exceptionnels. La trop grande concentration de la solution glucosée ingérée peut donner de petits accidents locaux : ulcérations de la muqueuse buccale comme nous l'avons vu chez une malade. Il semble que la solution du sucre trop concentrée possède une certaine action astringente sur les muqueuses. On peut donc facilement éviter ces petits inconvénients par la dilution plus grande du sucre dans l'eau.

Plus importants sont les accidents généraux de l'hypoglycémie provoquée. Elle peut survenir par deux modes : soit par l'action du sucre, soit par l'action de l'insuline. L'introduction des doses fortes de glucose produit une excitation de la sécrétion interne pancréatique. Si, après un certain temps du traitement, on cesse brusquement l'administration du sucre, on peut voir l'apparition de tous les symptômes caractéristiques de l'hypoglycémie. Pour éviter ces accidents,

pouvant être dans certains cas assez dongereux, il faut progressivement diminuer la ration du sucre administrée (Althausen et autres).

L'autre mode de production des accidents hypoglycémiques est dû le plus souvent à une faute de technique : emploi de doses trop fortes d'insuline, injections trop rapprochées et enfin on peut trouver des sujets exceptionnellement sensibles à l'action de l'insuline. Le fait se rencontre fréquemment chez les malades avec une insuffisance surrénalienne.

Les autres accidents sont dus à l'injection intra-veineuse des solutions hypertoniques. Ainsi Roch a 2 fois observé des petites crises d'œdème pulmonaire, au cours des injections de doses massives (300 à 500 cc.) de la solution hypertonique. On peut voir encore une légère élévation thermique de courte durée.

B) CONTRE-INDICATIONS DE LA THÉRAPEUTIQUE INSULINO-GLUCOSIQUE

La médication par insuline-glucose comporte de très rares contre-indications générales. La principale c'est le diabète ainsi que les états hyperglycémiques. Dans tous ces cas il y a impossibilité par l'organisme d'utiliser le sucre.

Une autre contre-indication c'est l'insuffisance rénale avec néphrite chronique. Rathery et Boucheron ont vu chez un néphrétique chronique la diurèse diminuer avec augmentation de l'azotémie après injection d'une solution hypertonique à 30 % (Sigwald).

Enfin les tuberculeux avec des lésions en évolution peuvent très mal supporter la thérapeutique insulino-glucosique.

TESTS DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT INSULINO-GLUCOSIQUE

On a tenté de démontrer l'efficacité du traitement insulino-glucosique par deux sortes de tests : cliniques et laboratoires.

Tests cliniques : On a vu à la suite de ce traitement dans les affections hépatiques une amélioration de l'état général se manifestant par l'augmentation de l'appétit, par la disparition des troubles digestifs et par une reprise du poids (Frank, Jaksch-Wartenhorst). Rien d'ailleurs n'impressionne plus les malades que la disparition du symptôme, qui se montre souvent d'une ténacité extrême, prurit. Il disparaît rapidement 24 à 48 heures après le début du traitement (Hoet).

Tests laboratoires : Plus concluants sont les modifications favorables des différentes fonctions de la cellule hépatique, que les examens biologiques mettent en évidence.

Morrison et Radwin ont montré que l'injection de glucose diminue le temps de coagulation, extrêmement prolongé chez les hépatiques. Richter a vu disparaître des urines, 2 à 3 jours après le début du traitement glucoso-insulinien, la leucine et tyrosine qui s'y trouvaient en fortes quantités avant le traitement. Klein remarque dans deux cas d'ictère traité par l'in-

suline-glucose la réserve alcaline monter de 45 à 53 dans un cas et dans l'autre de 49 à 56,2. De même 4 heures après la première injection le taux de la bilirubinémie descend de 7,48 à 6,48 mgr. %. Banq remarque une disparition de l'urobilinurie sous l'influence de l'insuline.

Enfin on se basait sur la durée de l'évolution de l'ictère. Tous les auteurs sont d'accord que le traitement abrège nettement l'évolution de la maladie. Il semble que la critique de M. Labbé et Zamfir, sur l'impossibilité de juger de la durée de l'évolution de l'ictère catarrhal, est très juste.

En effet l'évolution de l'ictère est le plus souvent en rapport avec un nombre considérable des conditions, lesquelles sont en clinique à priori difficiles à connaître. Il suffit de rappeler que l'ictère qui, au début évoluant d'une façon bénigne, peut brusquement se transformer en une maladie grave si la cellule hépatique est insuffisante par une atteinte antérieure. Pavel, Bratesco et Negresco, dosant chaque jour la bilirubinémie chez des ictériques, constatent que le retour de la bilirubinémie au taux normal se fait plus rapidement chez les malades traités par l'insuline-glucose que chez des malades-témoins traités par des méthodes habituelles.

Nous trouvons tout de même des opinions qui se montrent moins enthousiastes que celles des auteurs énumérés ici.

M. Labbé, par les indices d'insuffisance hépatique au point de vue de métabolisme des albuminoïdes démontre l'inefficacité de ce traitement.

Pour notre compte nous avons adopté comme tests d'efficacité les modifications de l'état général et certains examens biologiques très simples indiquant le métabolisme des protéines dans l'organisme. Ainsi nous avons cherché les modifications de l'urémie, du
sérine

rapport ——— et du rapport azotémique et enfin
globuline

de la glycémie. Toutefois il faut faire la remarque sur la possibilité d'erreurs pour les chiffres du rapport azotémique à cause de l'oligurie habituelle des cirrhotiques.

OBSERVATIONS

Les circonstances ne nous ont pas permis de poursuivre nos recherches assez longuement pour voir se développer l'évolution des cirrhoses sous l'influence de l'insuline-glucose. C'est seulement après une longue période d'observation au cours de laquelle on aurait pratiqué des examens biologiques répétés qu'on est en droit, croyons-nous, de juger l'efficacité d'un traitement.

Nous avons pu réunir 6 cas des cirrhoses dont trois cas ont présenté une évolution maligne et rapide avec une trop brève période de traitement pour pouvoir tirer des conclusions. Un autre malade, après un temps court du traitement, a quitté le service sans que nous ayons pu connaître l'évolution ultérieure de la maladie. Nous avons pu étudier seulement dans les détails 2 cas :

OBSERVATION C. — Diagnostic : Cirrhose hypertrophique ascitique avec état bronzé des téguments. Pas d'antécédents alcooliques nets.

Il s'agit d'un homme âgé de 37 ans. A fait deux séjours dans le service. Le premier entre 5 oct. 1934 et 15 nov. 1934. Il entre pour augmentation de volume du ventre et modification de la teinte des téguments.

A l'examen on constate un épanchement péritonéal avec un gros foie lisse. (Edèmes des membres inférieurs. Pigmentation bronzée des téguments avec prédominance au niveau de la face et de l'abdomen. Troubles digestifs : Diarrhée post-prandiale. Asténie générale.

Le malade quitte le service amélioré pour revenir le 10 mai 1935, parce que son ventre recommence à augmenter : La pigmentation n'a pas changé. Ascite moyenne. Foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal. (Edème léger des membres inférieurs. Rate percutable.

On commence le traitement le 11 mai 1935 qu'on poursuit jusqu'à son départ, c'est-à-dire jusqu'au 6 juin 1935. Le malade part avec une petite ascite, très peu d'œdèmes des membres inférieurs et avec un état général assez bon.

Examens chimiques du sérum sanguin

	8 octobre 1934	16 novembre 1934	13 mai 1935	3 juin 1935
Urée (à l'hypobromite) au litre.	0,35 gr.	0,37 gr.	0,42 gr.	0,36 gr.
Urée (au xanthidrol) —	0,29 gr.	0,18 gr.	0,16 gr.	0,12 gr.
Sérine..... —	41 gr.	25 gr.	36 gr.	38 gr.
Globulines..... —	14 gr.	35 gr.	16 gr.	22 gr.
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	0,342	0,74	0,44	0,57
Rapport azotémique	44,8 %	26,5 %	18,9 %	15,3 %
Glucose..... au litre.	0,83 gr.	0,97 gr.	0,95 gr.	0,93 gr.

Période du traitement (100 grammes glucose - 20 unités d'insuline)
11 mai - 5 juin 1935.

OBSERVATION : M^{me} Th. — Diagnostic : Cirrhose hypertrophique ascitique. Antécédents alcooliques.

Il s'agit d'une femme âgée de 44 ans. A fait deux séjours au service. Entre pour la première fois le 1^{er} décembre 1934 pour l'augmentation de volume de l'abdomen et fatigue générale. A l'examen : Ascite. Foie gros, lisse. Rate percutable. (Edèmes des membres inférieurs. La malade quitte le service améliorée le 25 janvier 1935.

Le 1^{er} février 1935 la malade entre à l'hôpital dans le coma (hémorragie cérébrale). Après son rétablissement on constate les mêmes symptômes qu'au cours du premier séjour mais plus accentués : Foie débord de 3 travers de doigt le rebord costal, ascite, œdèmes des membres inférieurs.

On commence le 15 mars le traitement : 100 gr. de sirop de glucose et 20 unités d'insuline. Le traitement est continué jusqu'au 30 mai.

Examen chimique du sérum sanguin

	13 mars	19 avril	29 mai
Urée (à l'hypobromite) au litre.	0,29 gr.	0,24 gr.	0,26 gr.
Urée (au xanthidrol) —	0,20 gr.	0,15 gr.	
Sérine..... —	23 gr.	12 gr.	10 gr.
Globuline..... —	40 gr.	66 gr.	62 gr.
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	1,73	5,5	6,2
Rapport azotémique.....	3,14	28,5	
Glucose..... au litre.	0,90 gr.	0,97 gr.	0,90 gr.

CONCLUSION

Nous avons voulu faire, avant tout une mise au point de la question et chercher, à la lumière des travaux antérieurs, si l'espoir, mis dans le traitement insuline-glucose, qui a fait ses preuves dans de si nombreux états pathologiques, pouvait être justifié dans le traitement des affections hépatiques. Il nous semble que les notions expérimentales incontestables sur le rôle du glycogène hépatique, communiquant à l'organisme une résistance vis-à-vis les toxi-infections et les moyens d'enrichir les cellules en glycogène par la médication insulino-glycosique, permettent d'espérer des résultats favorables de ce traitement. Nous avons l'impression qu'un traitement de cet ordre ne pouvait être appliqué qu'aux formes lentes des cirrhoses surtout aux formes hypertrophiques et cela à une période assez précoce de leur évolution.

Les quelques remarques que nous avons pu faire sont les suivantes :

Nécessité de limiter la quantité de glucose ingérée à 100 gr. de sirop de glucose.

La dose journalière de 20 unités d'insuline, que nous n'avons jamais dépassée, a été supportée sans

accidents et n'a amené *aucune modification de la glycémie.*

Nous n'avons constaté aucune modification favorable ni du rapport ——— ni du rapport azotémioglobuline que, tout au plus, peut-être, une action favorable, passagère de la diurèse.

Nous n'avons non plus constaté aucune action favorable ni sur les œdèmes, ni sur l'ascite.

Nous pouvons, tout de même, affirmer la non-aggravation de l'évolution de la maladie sous l'influence de ce traitement.

Nancy, le 15 Juillet 1935.

Le Président de Thèse,
L. RICHON.

Vu et approuvé :

Nancy le 15 Juillet 1935.

P^r le Doyen de la Faculté de Médecine :

L'Assesseur,
R. COLLIN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 16 Juillet 1935.

Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ.

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTHAUSER. — La thérapeutique par le dextrose dans les maladies du foie. The Journ. Amer. Med. Ass., 1933, avril.
- AUBERTIN. — L'insuline. Doin, Paris, 1926.
- ADLESBERG und PORGÈS. — Glycogenanreicherung als Ziehl der Insulinbehandl. Klin. Woch. Wien., 1926, 4.
- BAUMBERGER. — Insulin in Phosporvergiftung Deut. Med. Woch., 1927, 1690.
- BERGMANN. — Deut. Med. Woch., 1931, 47.
- BRILL et FITZ-HUGH. — Arch. Path., 1928, 1148.
- BODO et NEUWORTH. — The relation of insulin to liver glycogèn. Amer. Journ. Phys., 1933, 5.
- BRANISTEANU, BEKE et TISU. — Ins.-gluc. dans les insuff. hépatiques. Revista Med. Chirur. din Jasi, 1931, janvier.
- BRAULT. — Le glycogène, 1930, Masson.
- BURESCH. — Zur Insulin-Taubenzuckerth. der subakuten Leberatrophy. Klin. Woch., 1931, mars.
- COLLAZO et STUPNIEWSKI. — Soc. Biol., 1925, 367.
- CORI. — Insul.-glucose et glycogène. Journ. Pharm. Experim. Therap., 1923 .
- CHABANNIER. — Traitement du diabète sucré. Masson, 1929.

- CHABROL et HEBERT. — Paris Médical, 1925, mai.
- DEBOIS. — Soc. Biol., 1930, février.
- DEMOLE et SCICLOUNOFF. — Soc. Biol., 1933, 142, 786.
- DREYFUS. — Le traitement des cirrhoses. Rev. Med.-Chir. des maladies du foie, 1930, 34.
- DUCROIX. — Sur la régénération hépatique. Thèse de Paris, 1897.
- ECHAUZ. — Rev. Med.-Chir. des mal. du foie, 1930, 34.
- ETIENNE, DROUET et COLIÉSSON. — Insul.-glucose dans les affections cardiaques. Rev. Méd. de l'Est, 1932, 75.
- LE FEVRE DE ARRIC. — XXI^e Congrès de Médecine Française. Liège, 1930.
- FIESSINGER et OLIVIER. — La grande insuffisance hépatique. Journ. Med. Franç., 1934, mai.
- FILINSKI et PROSZOWSKI. — Valeur des différ. méth. d'exploration hépatique. Polskie Arch. Med. Wewn, 1925.
- FRANK, NOTHMANN et HARTMANN. — Deut. Med. Woch., 1928, p. 671.
- FORSQREN. — Acta Med. Scandin., 1929.
- GARNSTEIN et SCHWARZMAN. — Arch. des mal. de l'app. digest. et nutrit., 1930, novembre.
- HESS. — Wien. Klin. Woch., 1932, 3.
- HEDON. — Soc. Biol., 1925.
- HEYMANS. — L'influence de l'insuline sur le glycogène hépatique. Soc. Biol., 1926, mai.
- HERXHEIMER und THÖLLDTE. — Régénération hépatique. Handb. Anat. und Histol., 1930.
- HERSKY. — Klin. Woch., 1926.
- HADENFELD. — Sur les injections de solutions glucosées hypertoniques dans les veines. Münch. Med. Woch., 1926, octobre.

- HOET. — XXI^e Congrès de Médecine Française. Liège, 1930.
- JAKSCH-WARTENHORST. — Münch. Med. Woch., 1926, septembre.
- IMBERT. — Les données récentes sur l'insuline. Thèse de Paris, 1924.
- IKUSHIMA TANESABURO. — Arch. mal. Foie, 1932.
- KIKUTA*. — Insulinwirkung auf Zucker. The Tohoku Journ. Exp. Med., 1935, janvier.
- KIMURA. — Beitr. Path. Anat., 1914.
- KLEIN. — Insuline dans les affections hépatiques. Zeitsch. Klin. Med., 1925, novembre.
- LEHMAN. — Instillateur intraveineux. Bull. de l'Acad. Médec., 1934, juin.
- LABBÉ et ZAMFIR. — Annales de Médecine, 1932, 97.
- LAFOUCARDE. — Soc. Chir. Paris, 1924, juillet.
- MAC LEOD. — The Lancet, 1923, 4.
- MAJOR et MANN. — The formation of glycogen following pancréatectomy. Amer. Journi. Phys., 1932.
- MEYER. — Réserves glycogéniques et tolérance au lévulose. Journ. of physiol., 1934, 480.
- MORACCHINI. — Minerva Medica, 1929, janvier.
- OLMER et BENREKASA. — Insul., glucose dans les cirrhoses. Soc. Méd. de Marseille, 1932, 221.
- OWSIANY et WIERZUCHOWSKI. — Soc. Biol., 1929, décembre.
- PAVEL, BRATESCO et NEGRESKO. — Contribution à l'étude de l'ictère catarrhal et de son traitement. Arch. mal. de l'app. digest. et nutrit., 1929, 696.
- PONFICK. — Ueber Recréation de Leber beim Menschen. Festsch. Rudoff Virchow., p. 200. Berlin, 1891.
- RATHERY, KOURILSKY et M^{me} GILBERT. — Soc. Biol., 1930, février.

- ROCH. — Rev. Med. Suisse Rom., 1934, février.
- ROGER. — Traité de physiol.-pathol., p. 200.
- ROCH, MARTIN et SCICLOUNOFF. — Pr. Med., 1932, août.
- RUBINO, VALERA et COLLAZE. — Klin. Woch., 1928, novembre.
- RICHTER. — Die Insulinbehandlung hepatargischer Zustände. Med. Klin, 1924.
- SCHNEIDER. — L'influence de l'insuline sur le glycogène hépatique. Ann. Anat. Pathol. med.-chir., 1925, 6.
- SIEGWALD. — Le sucre dans la thérapeutique, 1934, Masson.
- SCHOLL et STEINER. — Med. Klinik, 1932, 864.
- TITUS. — Jour. Americ. Med. Ass., 1922, 92.
- THALHIMER. — Journ. Americ. Med. Ass., 1922, 190.
- TORELLO-CENDRA. — Arch. des maladies des enfants, 1925, janvier.
- UMBER. — Mediz. Welt., 1928, 15.
- WEILL-HALLÉ et CHABANIER. — XVIII^e Congrès de Médecine, Nancy.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Introduction</i>	7
<i>Historique</i>	9
<i>La glycogénie et action antitoxique du foie</i>	11
<i>Action du sucre sur le glycogène hépatique</i>	14
<i>Action de l'insuline sur le glycogène hépatique</i>	17
<i>Glycogène et régénération hépatique</i>	21
<i>Glucose-insulinothérapie dans les affections non- hépatiques</i>	25
<i>Glucose-insulinothérapie dans les modifications pa- thologiques de la cellule hépatique</i>	32
<i>Technique</i>	43
<i>Observations</i>	54
<i>Conclusion</i>	57
<i>Bibliographie</i>	59
